Türkiye'den Bildirilmiş Erişkin Viseral Layşmanyaz Olgularının Havuz Analizi Yöntemiyle Değerlendirilmesi

Evaluation of Adult Cases of Visceral Leishmaniasis Reported in Turkey by Pool Analysis Method

Hatice Köse[1], Fatih Temoçin[2]

[1]Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel İmmünoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

[2]Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada ülkemizden bildirilmiş erişkin viseral layşmanyaz olguları havuz analiziyle değerlendirilerek hastalığın ülkemizde görüldüğüne vurgu yapılması, klinik ve laboratuvar bulgularının ve tanısal yaklaşımların irdelenmesi amaçlanmıştır.
Yöntemler: Türkiye'de 1997 ve 2019 yılları arasında ulusal veya uluslararası bir dergide yayımlanmış erişkin viseral layşmanyaz olguları, bir ulusal (TÜBİTAK ULAKBİM) ve iki uluslararası veritabanı (PubMed ve Scopus) taranarak çalışmaya dahil edilmiştir. Olgular yaş, cinsiyet, immünosüpresyon, semptomlar, laboratuvar bulguları, tanı, tedavi ve mortalite açısından havuz analizi yöntemiyle incelenmiştir.
Bulgular: Çalışmaya 80 olgu dahil edilmiştir. Hastaların %34.2 (27/79)'si kadın, %64.8 (52/79)'i erkektir. Hastalar 18-75 yaş aralığında olup, yaş ortalaması 41.2±14.2'dir. Bağışıklığı baskılanmış hasta oranı %25 (15/60)'tir. Hastalarda en sık görülen semptomların ateş, kilo kaybı ve halsizlik olduğu saptanmıştır. Splenomegali %96.2 (76/79), hepatomegali %78.5 (62/79) oranında görülmüştür. Tanı, hastaların %88.7 (63/71)'sinde kemik iliği aspirasyonu ve/veya biyopsisinde amastigot görülmesiyle konulmuştur. İmmünofloresan antikor testi ve enzim bağlı immünosorbent essey testinin hastaların %100'ünde pozitif olduğu görülmüştür. rK39 hızlı antijen testinin pozitiflik oranı %86.6 (13/15)'dır. Hastaların %80.5 (62/77)'i lipozomal amfoterisin B, %11.6 (9/77)'sı beş değerli antimon bileşiği (meglumin antimonat)'yle tedavi edilmiştir. Mortalite oranı ise %13.9 (11/79)'dur.
Sonuçlar: Viseral layşmanyaz Türkiye'de erişkinlerde sporadik olarak bildirilmekte ve ayırıcı tanıda ilk sıralarda akla gelmemektedir. Tanı için girişimsel işlemlere başvurulmaktadır. Özellikle bağışıklığı baskılanmamış hastalarda ateş ve splenomegali varlığında serolojik tetkiklerin yapılması, tanı konulmasını ve tedavinin başarıyla yapılmasını sağlayacaktır.

Abstract

Objective: In this study, we aimed to to emphasize that visceral leishmaniasis exists in Turkey, and to discuss its clinical and laboratory findings and therapeutic approaches by evaluating the adult cases reported from Turkey through a pool analysis.
Methods: The published reports in national or international journals on adult visceral leishmaniasis cases, between 1997 and 2019, from Turkey, were searched in a national (TÜBİTAK ULAKBİM) and two international databases (PubMed and Scopus). The cases were examined by the pool analysis method in terms of age, gender, immunosuppression, symptoms, laboratory findings, diagnosis, treatment, and mortality.
Results: Eighty cases were included in the study, 34.2% (27/79) were female, and 64.8% (52/79) were male. Patients were between 18-75 years of age, and mean age was 41.2±14.2 years. Ratio of immunosuppressed patients was 25% (15/60). Most common symptoms were fever, weight loss, and fatigue. Splenomegaly was observed in 96.2% (76/79) and hepatomegaly was seen in 78.5% (62/79) of the cases. Diagnosis was made in 88.7% (63/71) of patients through detection of an amastigote on bone marrow aspiration and/or biopsy. The immunofluorescent antibody test and the enzyme-linked immunosorbent assay test were found to be 100% positive. Positivity of rK39 rapid antigen test was 86.6% (13/15). 80.5% (62/77) of the patients were treated with liposomal amphotericin B and 11.6% (9/77) with pentavalent antimony compound (meglumine antimonate). The mortality rate was 13.9% (11/79).
Conclusions: Visceral leishmaniasis is seen sporadically in adults in Turkey, and it is not considered in the differential diagnosis. Invasive procedures are used for diagnosis. We think that serological examinations, especially in the presence of fever and splenomegaly, may be beneficial for the diagnosis and successful treatment of the patients, especially if the patient is not immunosuppressed.

ORCID iDs of the authors: H.K. 0000-0001-7806-7019; F.T. 0000-0002-4819-8242

Cite this article as: Köse H, Temoçin F. [Evaluating adult cases of visceral leishmaniasis reported in Turkey by pool analysis method]. *Klimik Derg.* 2020; 33(2): 157-62. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Hatice Köse, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel İmmünoloji Bilim Dalı, Balcalı, Adana, Türkiye
E-posta / E-mail: drhaticekose@hotmail.com

(Geliş / Received: 25 Şubat / February 2020; Kabul / Accepted: 22 Temmuz / July 2020)
DOI: 10.5152/kd.2020.33

Klimik Dergisi. 2020; 33(2): 157-62.
Anahtar Sözcükler: Viseral layşmanyaz, ateş, hepatomegali, splenomegali, Türkiye.

Klimik Dergisi. 2020; 33(2): 157-62.
Key Words: Visceral leishmaniasis, fever, hepatomegaly, splenomegaly, Turkey.

Giriş

Layşmanyaz, tatarcıklar (*Phlebotomus* spp.) aracılığıyla bulaşan *Leishmania* cinsindeki protozoonlardan yirmiden fazla türün sebep olduğu paraziter bir hastalıktır. Viseral, kutanöz ve mukokutanöz olmak üzere üç ana formu vardır. Kala-azar olarak da bilinen viseral layşmanyaz (VL), tedavi edilmezse %95'in üzerinde ölümle sonuçlanır. VL, ateş, kilo kaybı, dalak büyüklüğü ve anemiyle karakterizedir. Olguların çoğu Brezilya, Doğu Afrika ve Güneydoğu Asya'da görülmektedir. Dünya genelinde her yıl 50 000-90 000 yeni olgu görüldüğü tahmin edilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre Türkiye'de sporadik olgular şeklinde bildirilen hastalık, çoğunlukla Doğu Anadolu, Ege, İç Anadolu ve Akdeniz Bölgesi'nde görülmektedir. Türkiye'de 1997 yılında 71, 2000 ve 2003 yıllarında 24, 2006 yılında 20, 2008 yılında 6, 2014 yılında 22, 2016 yılında 37 VL olgusu bildirilmiştir ve insidansı on binde 0.05'tir (2). VL'nin ülkemizde sporadik olarak bildirilmesi ve bölgesel dağılım farklılıkları göstermesi, günlük pratiğimizde olguları tanıma güçlüğüne neden olmaktadır.

Bu çalışmada ülkemizden bildirilmiş erişkin VL olguları havuz analiziyle değerlendirilerek hastalığın ülkemizde görüldüğüne vurgu yapılması, klinik ve laboratuvar bulgularının ve tanısal yaklaşımların irdelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Türkiye'de 1997 ve 2019 yılları arasında ulusal veya uluslararası bir dergide yayımlanmış VL olguları, bir ulusal veritabanı (TÜBİTAK ULAKBİM) ve iki uluslararası veritabanı (PubMed ve Scopus) taranarak çalışmaya dahil edilmiştir. Uluslararası veritabanı için "visceral leishmaniasis", "kala-azar", "Turkey" anahtar sözcükleri, ulusal veritabanı için "visseral leishmaniasis," "visseral layşmanyaz", "kala-azar", "Türkiye" anahtar sözcükleri kullanılmıştır. On sekiz yaş altı olgular değerlendirmeye alınmamıştır. Birden fazla yayında bildirilen olguların bir tanesi değerlendirilmeye alınmıştır. Olgular yaş, cinsiyet, immünosüpresyon, semptomlar, laboratuvar bulguları, tanı, tedavi ve mortalite açısından havuz analizi yöntemiyle incelenmiştir. Olgular değerlendirilirken başvuru semptomlarında belirtilmeyen şikayetlerin olmadığı kabul edilmiştir. Diğer parametrelerde ise makale içinde bilgi verilmemiş olan parametreler değerlendirme dışı bırakılmıştır. İstatistiksel analizde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows. Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılmıştır. Veriler ortalama ± standard sapma ve yüzde oran olarak verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmede tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Bulgular

Veri tabanı taraması sonucunda 1997-2019 yılları arasında yayımlanmış olan 204 makaleye ulaşılmıştır. Çalışma kriterlerini karşılayan 30 makale çalışmaya dahil edilmiş ve bu makalelerde sunulan 80 hastaya ait veriler irdelenmiştir (3-32). Biri hariç tüm makalelerin tam metnine ulaşılmıştır. Tam metnine ulaşılamayan makalenin özet bölümündeki veriler değerlendirmeye alınmıştır (29). Cinsiyet 79 hastada bildirilmiş olup %34.2 (27/79)'si kadın, %64.8 (52/79)'i erkektir. Hastalar 18-75 yaş aralığında olup, yaş ortalaması 41.2±14.2'dir. Olguların %65.8 (25/38)'i 18-45 yaş aralığında, %34.2 (13/38)'si 46-75 yaş aralığındadır. Hastaların %43.3 (13/30)'ü kırsal alanda, %56.7(17/30)'si kentsel alanda ikamet etmektedir.

Bağışıklığı baskılanmış hasta oranı %25 (15/60)'tir. Dört hastaya böbrek nakli, bir hastaya kemik iliği nakli yapılmıştır. Üç hastanın diabetes mellitus, bir hastanın diabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği, iki hastanın B hücreli lenfoma tanısı vardır. Mide kanseri, prostat kanseri, diabetes mellitus ve pemphigus vulgaris, otoimmün hemolitik anemi tanısı olan birer hasta vardır. Anti-HIV pozitifliği bildirilen hasta yoktur. Bağışıklığı baskılanmış erişkin VL olgularının özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

VL olgularında çeşitli semptomların sıklığı Tablo 2'de, laboratuvar bulgularının sıklığı Tablo 3'te gösterilmiştir. Fizik muayene veya radyolojik tetkiklerle splenomegali %96.2 (76/79), hepatomegali %78.5 (62/79) oranında saptanmıştır. Ayrıca üç hastada hepatosplenik nodüller olduğu, altı hastada splenik nodüller bulunduğu, üç hastada pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) incelemesinde dalakta florodeoksiglukoz (FDG) tutulumunun artmış olduğu belirtilmiştir.

VL tanısı, hastaların %88.7 (63/71)'sinde kemik iliği aspirasyonu ve/veya biyopsisinde amastigot görülmesiyle konulmuştur. Yedi hastada karaciğer, iki hastada dalak dokusunda, bir hastada nazofarinks dokusunda amastigot görülmüştür. Kemik iliği kültürlerinin %39.1 (9/23)'inde, bir hastanın periferik kan kültüründe *Leishmania* promastigotları üretilmiştir. Moleküler yöntemler değerlendirildiğinde, bir hastanın balgamında polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile *L. infantum* DNA'sı saptandığı bildirilmiştir. *Leishmania* IgG antikorları, 20 hastada immünofloresan antikor testi (IFAT), beş hastada enzim bağlı immünosorbent essey (ELISA) yöntemiyle araştırılmış ve %100 pozitif olduğu saptanmıştır. rK39 hızlı antijen testinin pozitiflik oranı ise %86.6 (13/15)'dır.

Semptomların başlangıcından tanı konulmasına kadar geçen sürenin 2-272 gün arasında değiştiği görülmüştür. Tanı sürecinde üç hastaya splenektomi yapılmış, yedi hastaya ise otoimmün hepatit, granülomatöz hepatit ve sistemik lupus erythematosus gibi tanılarla steroid tedavisi verildiği belirtilmiştir.

Verilen tedaviler değerlendirildiğinde, hastaların %80.5 (62/77)'ine lipozomal amfoterisin B (L-AmB), üç hastaya başlangıç tedavisinde amfoterisin B deoksikolat, bir hastaya amfoterisin B lipid kompleksi tercih edildiği görülmüştür. Hastaların %11.6 (9/77)'sına beş değerli antimon bileşiği (meglumin antimonat) verilmiştir. Bir hastaya amfoterisin B ve beş değerli antimon bileşiği, bir hastaya ise flukonazol ve alopürinol kombinasyonu verildiği görülmüştür. Bir hastaya tedavi verilmediği, bir hastanın ise tedavi başlanamadan eksitus olduğu belirtilmiştir.

Genel mortalite oranı %13.9 (11/79), bağışıklığı baskılanmış hastalarda mortalite oranı ise %26.7 (4/15) olarak saptanmıştır. Ölüm sebeplerinin, üç hastada çoklu organ yetmezliği, iki hastada pnömoni, birer hastada ise nozokomiyal infeksiyon, kandidemi, kanama, myokardit ve siroz olduğu belirtilmiştir. Bir hastanın ise tanı aldıktan sonra tedaviye başlanamadan kaybedildiği bildirilmiştir. Tedavi sonrası en az altı ay takip edildiği bildirilen hastalarda relaps oranı %6.8 (3/44)'dir.

İrdeleme

VL ülkemizde erişkinlerde sporadik olarak bildirilmekte olup olgu serileri azdır (3). Ülkemizden bildirilmiş erişkin olgularda, özellikle tedavi edilmezse %95'in üzerinde ölümcül olması, semptom başlangıcıyla tanı arasındaki sürenin uzun olması ve tanı konulmasının güç olması üzerinde durulmuştur (1,3,6). VL'nin ülkemizde çoğunlukla 12 yaş altı çocuklarda görüldüğü bilinmektedir (33). Erişkinlerin VL'ye daha az duyarlı olmasının nedeni immün sistemin matür olmasıdır (34). Ülkemizden bildirilmiş 18 yaş üstü olgularda ise yaş ortalaması 41.2 olup, erkeklerde (%64.8), kadınlardan daha sık görülmüştür. Erkeklerde daha sık görülmesinin nedeni ise yaşam alışkanlıklarına ve dış ortamda daha fazla bulunmaları nedeniyle infekte tatarcıklarla temaslarının artmış olmasına bağlı olabilir. Ek olarak cinsiyete bağlı biyolojik faktörlerin (cinsiyet hormonları gibi) parazite karşı olan immün yanıtı etkileyebileceği bildirilmektedir (6,34). Kırsal alanda yaşamanın

Tablo 1. Bağışıklığı Baskılanmış Erişkin Viseral Layşmanyaz Olgularının Özellikleri

Araştırmacılar	Yaş	Cinsiyet	Bağışıklığı Baskılayan Durum	Tanı Yöntemi	Tedavi	Olgunun Bildirildiği Şehir	Sonlanım*
Kurşun *et al.* (3)	BD	BD	Böbrek nakli	Kİ'de amastigot gösterilmesi	L-AmB	Adana	Eksitus
	BD	BD	Kemik iliği nakli	Kİ'de amastigot gösterilmesi	Tedaviye başlanamamış	Adana	Eksitus
	BD	BD	Otoimmün hemolitik anemi	Kİ'de amastigot gösterilmesi	L-AmB	Adana	Şifa
	BD	BD	B hücreli lenfoma	Kİ'de amastigot gösterilmesi	L-AmB	Adana	Şifa
Sayın-Kutlu *et al.* (6)	64	Kadın	Diabetes mellitus	rK39 hızlı antijen testi	L-AmB	Denizli	Şifa
	69	Erkek	Prostat kanseri	IFAT	L-AmB	Denizli	Şifa
	75	Kadın	Diabetes mellitus	IFAT	L-AmB	Denizli	Şifa
	65	Erkek	Diabetes mellitus	IFAT	L-AmB	Denizli	Eksitus
Karaoğlan *et al.* (8)	57	Erkek	Diabetes mellitus ve pemphigus vulgaris	Kİ'de amastigot gösterilmesi	L-AmB	Kahramanmaraş	İyileşme
Apaydın *et al.* (18)	34	Erkek	Böbrek nakli	Kİ'de amastigot gösterilmesi, ELISA IgG	Birinci kür glukantim, ikinci kür alopürinol ve glukantim	İstanbul	Relaps-şifa
Çolakoğlu *et al.* (20)	50	Erkek	Diabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği	Kİ'de amastigot gösterilmesi, IFAT ve ELISA IgG	Flukonazol ve alopürinol	Denizli	Relaps-şifa
Erdem *et al.* (24)	59	Kadın	B hücreli lenfoma	Kİ'de amastigot gösterilmesi	L-AmB	İzmir	İyileşme
Yolcu *et al.* (27)	69	Erkek	Mide kanseri	Kİ'de amastigot gösterilmesi, rk39	L-AmB	Manisa	İyileşme
Yücel *et al.* (28)	34	Erkek	Böbrek nakli	Kİ'de amastigot gösterilmesi	L-AmB	Ankara	Eksitus
Ersoy *et al.* (29)	39	Erkek	Böbrek nakli	Kİ'de amastigot gösterilmesi	L-AmB	Bursa	Şifa

*En az 6 aylık izlemi olan olgular şifa kabul edildi.

BD: belli değil, Kİ: kemik iliği, IFAT: immünofloresan antikor testi, ELISA: enzim bağlı immünosorbent essey, L-AmB: lipozomal amfoterisin B.

Tablo 2. Erişkin Viseral Layşmanyaz Olgularında Semptomların Sıklığı

Semptomlar	Bulgu/Hasta Sayısı	(%)
Ateş	64/69	(92.7)
Kilo kaybı	29/50	(58)
Halsizlik	29/50	(58)
İştahsızlık	17/50	(34)
Üşüme ve titreme	14/50	(28)
Terleme	14/50	(28)
Öksürük	10/50	(20)

Tablo 3. Erişkin Viseral Layşmanyaz Olgularında Laboratuvar Bulgularının Sıklığı

Laboratuvar Bulguları	Bulgu/Hasta Sayısı	(%)
Anemi	67/79	(84.8)
Lökopeni	70/79	(88.6)
Trombositopeni	61/79	(77.2)
Karaciğer enzim yüksekliği	27/35	(77.1)
Hipoalbüminemi	47/59	(79.6)
Hipergamaglobülinemi	31/45	(68.9)

VL için risk faktörü olduğu bilinmektedir (3). Bildirilen hastalarda kırsal alanda yaşama oranı %43.3'tür. Ülkemizde vektör kontrol programı uygulanması ve kırsal alandan kentlere göçün artması gibi sebeplerin VL'nin dağılımını etkileyebileceği düşünülmüştür (2,3).

İmmünosüpresyonun ve HIV infeksiyonunun VL için risk faktörü olduğu bilinmektedir (6,35). Bağışıklığı baskılanmış hastalarda *Leishmania* parazitleri tedavinin ardından on yıllarca kalabilir ya da transplantasyon sonrası immünosüpresif tedavi, immünomodülatör tedavi kullanımı veya ileri yaş gibi immün sistemin baskılandığı durumlarda fülminan reaktivasyon görülebilir (35). Ülkemizden bildirilmiş erişkin yaş grubu olgularda bağışıklığı baskılanmış hasta oranı %25'tir. Bildirilmiş olgular arasında böbrek nakli olan dört hasta ve kemik iliği nakli olan bir hasta vardır (3,18,28,29). B hücreli lenfoma tanısı olan iki hasta bildirilmiştir (3,24). Anti-HIV-pozitif olduğu bildirilen hasta yoktur. VL tanısı alan tüm olgularda immün sistem durumu ve anti-HIV pozitifliği mutlaka değerlendirilmelidir.

Persistan ateş ve splenomegali VL için karakteristiktir. Pansitopeni, hepatomegali, hipergamaglobulinemi ve kilo kaybı özellikle geç başvuran hastalarda sıktır (35). Bu bulgular göz önüne alındığında, splenomegali ve ateşin olduğu hastalarda ayırıcı tanıda VL hatırlanmalıdır. Olgularda en sık semptomun %92.7 oranında ateş olduğu görülmüştür. Ateşi olmayan hastalardan bir tanesinin böbrek nakil hastası, diğerinin ise mide kanseri olduğu dikkati çekmiştir (18,27). Bağışıklığı baskılanmış hastalarda ateş görülemeyebileceği hatırlanmalıdır. Hastalarda halsizlik ve kilo kaybının da sık görülen semptomlardan olduğu görülmüştür. Olguların %96.2'sinde splenomegali, %78'inde hepatomegali saptanmıştır. Ayrıca karaciğer ve/veya dalakta nodüller görülebileceği, PET-BT'de dalakta FDG tutulumunun artmış olabileceği de hatırlanmalıdır (6,15,17,21). Endemik bölgelerde asemptomatik infeksiyon da sık görülmektedir (35). Bu nedenle splenomegalinin, VL için, hasta asemptomatik olsa bile özellikle uyarıcı olması gerektiğini düşünmekteyiz. Laboratuvar bulgularından pansitopeni, karaciğer enzimlerinde yükseklik, hipoalbüminemi ve hipergamaglobülineminin sık görüldüğü saptanmıştır. Bu laboratuvar değerleri farklı hastalıklarda da görülebileceğinden (hematolojik malignite, otoimmün hastalık) hastaların yanlış tanı alabileceği akılda tutulmalıdır.

VL tanısı için altın standard dalak, kemik iliği, lenf nodu aspirasyonu, karaciğer biyopsisi gibi invazif örneklerde parazitin mikroskopik olarak gösterilmesi veya kültürde üretilmesidir (36). Spesifitesi yüksek olmasına rağmen, sensitivitesi dalak aspirasyonu için %93-99, kemik iliği aspirasyon/biyopsisi için %53-86, lenf nodu aspirasyonu için ise %53-65 olarak bildirilmiştir. Kültür ise mikroskopinin sensitivitesini artırmaktadır, mikrokültür yöntemi daha hızlı sonuçlar vermesine rağmen halen tanıda gecikmeler görülebilmektedir (36). Hastalarda kemik iliği aspirasyon/biyopsisinde amastigot görülme oranı %88.7'dir. Yedi hastada karaciğer dokusundan, iki hastada dalak dokusundan ve bir hastada nazofarinks dokusundan mikroskopik inceleme yapılmış ve hepsinde amastigotlar görülmüştür. Karaciğer biyopsisinin, tanı konulmakta güçlük çekilen olgularda başvurulabilecek ve tanıda yardımcı olabilecek bir yöntem olduğu düşünülmüştür. Aslında kültürün, mikroskopinin duyarlılığını artırdığı belirtilmesine rağmen, değerlendirilen hastalarda kemik iliği aspirasyonu/biyopsisi materyallerinde amastigot görülen örneklerde üreme oranın %39.1(9/23) olduğu görülmüştür (36). Bu oranın düşük olmasının nedeni, kültürde üreme saptanması için örnekte fazla sayıda ve canlı parazit olması gerekliliği olabilir. Ayrıca, kültür yönteminin sensitivitesi besiyerinde kullanılan malzemelerin türünden etkilenebilir, fungal veya bakteriyel kontaminasyon olması durumunda parazit üremesi baskılanabilir veya besiyerindeki üreme değerlendirilemeyebilir (37). Periferik kan, "buffy coat" veya periferik kan mononükleer hücreleri gibi noninvazif örneklerin mikroskopik incelemesinin veya kültürünün sensitivitesinin düşük olduğu bilinmektedir (36). Sadece bir hastada balgam, bronş lavajı ve kan kültüründe üreme olduğu bildirilmiştir (28). Bu hastanın böbrek nakli hastası olması, immünosüpresyon nedeniyle parazit diseminasyonu olması ve buna bağlı çok sayıda canlı parazitin dokulara ulaşması nedeniyle üreme olduğu düşünülmüştür. Aynı hastanın balgamında PZR yöntemiyle *L. infantum* DNA'sı saptanmıştır. Moleküler yöntemlerin kullanımının kısıtlı olduğu fark edilmiştir. Bu nedenle şüphelenilen hastalarda bu testlerin kullanımın yaygınlaşmasının tanı açısından faydalı olacağını düşünmekteyiz.

VL tanısı için ELISA, IFAT ve, indirekt hemaglütinasyon testi gibi serolojik yöntemler kullanılmaktadır. Testlerin performansı çalışmalara, yönteme ve kullanılan antijenlere göre değişmekte ve sensitivite ve spesifite %80-100 arasında bildirilmektedir (36). Hastalığın tanısında kullanılan bir diğer yöntem, ucuz ve kolay uygulanabilir bir test olan rK39 hızlı tanı testidir. Sensitivitesi çalışılan bölgeye göre değişmektedir ve %67-99 arasında sonuçlar bildirilmiştir (36). Hastaların sadece %6.32 (5/79)'sinde ELISA, %25.3 (29/79)'ünde IFAT çalışıldığı belirtilmiş ve %100 pozitif saptanmıştır. Bildirilen

olgularda rK39 testinin pozitiflik oranı ise %86.6 saptanmıştır. Bu testlerin kullanımının az olmasının sebebinin ayırıcı tanıda VL'nin hatırlanmaması olduğunu düşünmekteyiz.

Olgular incelendiğinde hastaların semptom başlangıcından tanı almasına kadar geçen sürenin uzun olduğu görülmüştür. Bildirilen olgularda en uzun sürenin 272 gün olduğu görülmüştür. On dört olgunun bildirildiği olgu serinde ortalama sürenin 75 gün, 10 olgunun bildirildiği başka bir seride ortalama sürenin 61 gün olduğu belirtilmiştir (3,6).

Üç hastaya bu süreçte splenektomi yapıldığı (6,15,21), klinik olarak immünolojik hastalıkları taklit ettiğinden yedi hastaya steroid tedavisi verildiği belirtilmiştir. Bu nedenle ateş ve splenomegali olan hastalarda özellikle splenektomi planlanmadan veya immünosüpresif tedavi verilmeden en az bir serolojik test çalışılmasının uygun olacağını ve gereksiz splenektomileri önleyebileceğini düşünmekteyiz.

L-AmB, günümüzde endemik bölgelerde VL için ilk seçenenek tedavi olarak önerilmektedir. Avrupa ve Asya'da klinik etkinlik %95'in üzerindedir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 1-5, 7. ve 14. günlerde 3 mg/kg, toplam 21 mg/kg kullanılması önerilmektedir. L-AmB tedavisi başlanan hastalar nefrotoksisite açısından yakın takip edilmeli, bazal serum kreatinin, kan üre azotu ve potasyum değerlerine ölçülmelidir (36). Hastalarda %80.5 oranında L-AmB tedavisi verildiği görülmüştür. İlaç yan etkisi nedeniyle başka bir tedaviye geçildiği bildirilen hasta yoktur. Pahalı olmasına rağmen etkinliğinin yüksek olması, yan etkisinin az olması, hastanede yatış süresini kısaltması nedeniyle ülkemizde de tedavide ilk seçenek olarak kullanılmasının uygun olduğunu düşünmekteyiz. Amfoterisin B deoksikolat tedavisinin etkinliği %97'nin üzerinde olmasına rağmen infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, nefrotoksisite ve hipokalemi gibi yan etkiler çok sık görülmektedir (36). Üç hastada amfoterisin B deoksikolatla tedaviye başlandığı bildirilmiştir (14,31). Bir hasta başarılı olarak tedavi edilmiş olmasına rağmen, bir hastanın tedavisi renal toksisite nedeniyle amfoterisin B lipid kompleksi olarak değiştirilmiş, diğer hastada ise tromboflebit ve karaciğer enzim yüksekliği geliştiğinden tedavi beş değerli antimon bileşiği olarak değiştirilmiştir. Yan etkilerin sık görülmesi ve yönetiminin güç olması, tedavi süresinin uzun olması nedeniyle daha dikkatli kullanılması gereken bir tedavi seçeneği olduğunu düşünmekteyiz. Beş değerli antimon bileşiklerinin etkinliği coğrafi bölgeye göre değişmekte birlikte %35-95 arasındadır ve 20 mg/kg dozunda 28-30 gün kullanılmaktadır. Yan etkiler sık görülmektedir. Ciddi kardiyak toksisite, pankreatit, nefrotoksisite ve hepatotoksisite görülebilir (36). Dokuz hastada tedaviye beş değerli antimon bileşiğiyle başlandığı, bir hastada tedaviye başlandığı gün göğüs ağrısı ve öksürük gelişmesi üzerine L-AmB tedavisine geçildiği, diğer hastaların tedaviyi tamamladığı bildirilmiştir (26). Flukonazolün tek başına veya alopürinolle kombinasyon şeklinde etkin olduğu ve VL tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir (38,39). Bir hastada flukonazol ve alopürinol kombinasyonu altı hafta verilmiş, altı ay sonra relaps geliştiği ve tekrar dört ay süreyle flukonazol ve alopürinolile başarılı olarak tedavi edildiği belirtilmiştir (20). Yazarlar hastanın diyabetik nefropati nedeniyle takipli olması ve diğer seçenek ilaçların nefrotoksisitesinden dolayı tercih edilmediğini, oral kullanımının da avantaj olduğunu belirtmişlerdir. Bir hastanın tedavi başlanamadan eksitus olduğu, tüberküloz tanısı olan diğer bir hastanın ise tedavi verilmeden taburcu edildiği bildirilmiştir (3,5).

Bağışıklığı baskılanmış olan VL hastaları değerlendirildiğinde mortalite oranının %26.7 (4/15) olduğu görülmüştür. İki hasta böbrek nakil hastası, bir hasta kemik iliği nakil hastası, bir hasta ise diyabetiktir (3,6,28). Çalışmaya alınan tüm hastalar incelendiğinde genel mortalite oranı %13.9 (11/79) saptanmıştır. Ölüm sebeplerinin çoklu organ yetmezliği, pnömoni, nozokomiyal infeksiyon, kandidemi, kanama, myokardit ve siroz olduğu belirtilmiştir. Hastaların aldıkları tedavilerin farklı olması, hasta sayısının kısıtlı olması, hastaların takip sürelerinin belirsiz olması sebebiyle iki grup arasında mortalite açısından istatistiksel inceleme yapmanın uygun olmayacağı düşünülmüştür. Fakat yine de nakil hastalarında mortalite oranın belirgin olarak yüksek olduğu söylenebilir. Tedavi sonrası en az altı aylık izlemi belirtilen hastalarda relaps oranı %6.8 (3/44)'dir. İki hastanın böbrek nakil hastası olduğu, bir hastanın L-AmB ile tedavi edildiği ve dördüncü atakta eksitus olduğu, diğer hastanın ikinci kür alopürinol ve beş değerli antimon bileşiğiyle başarılı olarak tedavi edildiği bildirilmiştir (3,18). Üçüncü hastanın ise diabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği hastası olduğu ve ikinci flukonazol ve allopürinol kürüyle şifa bulduğu bildirilmiştir (20).

Literatürde, VL'nin endemik bölgelerde, hastaların %30 kadarında asemptomatik seyredebileceği ve aşikar hastalığa ilerlemeyebileceği, Güney Amerika'da ise, daha az semptom gösteren, kendini sınırlayıcı formlar görüldüğü bildirilmiştir. Güney Asya'da ise cilt renginde koyulaşma, hastalarda tanımlanan esas bulgulardan biridir (40). Ülkemizden bildirilmiş olan olguların, Türkiye dışındaki olgularla kıyaslandığında asemptomatik infeksiyon ve cilt renginde koyulaşma bildirilmemesi farklılık olarak kabul edilebilir.

Sonuç olarak, VL Türkiye'de erişkinlerde sporadik olarak bildirilmekte ve ayırıcı tanıda ilk sıralarda akla gelmemektedir. Tanı için girişimsel işlemlere başvurulmaktadır. Özellikle bağışıklığı baskılanmamış hastalarda ateş ve splenomegali varlığında, serolojik tetkiklerin yapılmasının hastanın tanı almasında ve başarılı tedavi edilmesinde faydalı olacağını düşünmekteyiz. Tedavide ise yan etkilerinin az olması, etkinliğinin yüksek olması ve hastanede yatış süresini kısaltması nedeniyle L-AmB'ın yeğlenmesi uygun olacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Leishmaniasis [İnternet]. Geneva: WHO [erişim 25 Şubat 2020]. https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis.
2. World Health Organisation. Leishmaniasis. Turkey Leishmaniasis Country Profiles [İnternet]. Geneva: WHO [erişim 14 Aralık 2019]. https://www.who.int/leishmaniasis/burden/Leishmaniasis_Turkey/en/.
3. Kurşun E, Turunç T, Demiroğlu YZ, Solmaz S, Arslan H. On dört erişkin viseral leyişmanyoz olgusunun değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bül*. 2013; 47(3): 500-6. [Crossref]
4. Ural S, Kaptan F, Sezak N, *et al*. Erişkin viseral leyşmanyaz olgularının klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bül*. 2015; 49(4): 586-93. [Crossref]

5. Pullukçu H, Turgay N, Işıkgöz Taşbakan M, *et al.* Fever of unknown origin and visceral leishmaniasis: a series of 20 adult patients. *Flora*. 2018; 23(2): 92-4. [Crossref]
6. Sayın Kutlu S, Kutlu M, Herek D, *et al.* Multiple nodular lesions in spleen and liver in visceral leishmaniasis. *IDCM*. 2019; 1(2): 70-7. [Crossref]
7. Güzel Tunçcan Ö, Tufan A, Telli G, *et al.* Visceral leishmaniasis mimicking autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, and systemic lupus erythematosus overlap. *Korean J Parasitol*. 2012; 50(2): 133-6. [Crossref]
8. Karaoğlan İ, Ekşi F, Haydaroğlu Şahin H, *et al.* Kahramanmaraş'ta saptanan iki viseral leyşmanyazis olgusu. *Mikrobiyol Bül.* 2015; 49(2): 295-8. [Crossref]
9. Solmaz S, Boğa C, Kozanoğlu İ, Asma S, Turunç T, Demiroğlu YZ. A rare hematological complication of visceral leishmaniasis: hemophagocytic syndrome. *Çukurova Med J*. 2016; 41(1): 161-3. [Crossref]
10. Özkocaman V. Yüksek ateş, pansitopeni, masif splenomegali ayırıcı tanısında bir genç kala-azar olgusu ve lipozomal amfoterisin b ile başarıyla tedavisi. *Uludağ Üniv Tıp Fak Derg.* 2002; 28(3): 121-4.
11. Büyükaşik Y, Ileri NS, Haznedaroğlu IC, Demiroğlu H, Dündar S. Fever, hepatosplenomegaly and pancytopenia in a patient living in the Mediterranean region. *Postgrad Med J*. 1998; 74(870): 237-9. [Crossref]
12. Yörük G, Unsal B, Tunakan M, Payzın B, Tanrıshv M, Koşay S. Transaminaz yüksekliği ile giden bir kala-azar vakası. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Dergisi*. 1998; 9(1): 46-8.
13. Ertuğrul MB, Ertabaklar H, Uyar G, Ertuğ S, Sakarya S. Bir olgu nedeniyle visseral leishmaniasis tanı ve tedavisinin tartışılması. *Ankem Derg.* 2005; 19(1): 48-51.
14. Köse Ş, Özensoy Töz S, Korkmaz M, Özbel Y. Visceral leishmaniasis: a rarely diagnosed adult case in Turkey. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 2005; 29(1): 1-2.
15. Yazıcı P, Yeniay L, Aydın Ü, Taşbakan M, Özütemiz Ö, Yılmaz R. Visceral leishmaniasis as a rare cause of granulomatosis hepatitis: a case report. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 2008; 32(1): 12-5.
16. Köse Ş, Özensoy Töz S, Balcıoğlu İC, Olut A, Korkmaz M, Özbel Y. Case Report: treatment of kala-azar by amphotericin B lipid complex (ABELCET®). *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 2004; 28(2): 126-8.
17. Bükte Y, Nazaroğlu H, Mete A, Yılmaz F. Visceral leishmaniasis with multiple nodular lesions of the liver and spleen: CT and sonographic findings. *Abdom Imaging*. 2004; 29(1): 82-4. [Crossref]
18. Apaydın S, Ataman R, Serdengeçti K, *et al.* Visceral leishmaniasis without fever in a kidney transplant recipient. *Nephron*. 1997; 75(2): 241-2. [Crossref]
19. Köse H, Temoçin F. Erişkin bir visseral leishmaniasis olgusu: tanı ve tedavi seçeneklerinin irdelenmesi. *J Contemp Med*. 2018; 8(2): 165-7. [Crossref]
20. Çolakoğlu M, Yaylalı GF, Yalçın Çolakoğlu N, Yılmaz M. Successful treatment of visceral leishmaniasis with fluconazole and allopurinol in a patient with renal failure. *Scand J Infect Dis*. 2006; 38(3): 152-4. [Crossref]
21. Yapar AF, Reyhan M, Kocer NE, Aydın M, Nursal GN. Diffuse splenic F-18 FDG uptake in visceral leishmaniasis. *Clin Nucl Med.* 2011; 36(11): 1041-3. [Crossref]
22. Demirdal T, Sarı ÜS, Nemli SA, Ural S, El S. Kronik hepatit B-leishmania koinfeksiyonu. *Türkiye Parazitoloji Dergisi.* 2017; 41(3): 177-9. [Crossref]
23. Zümrütdal A, Erken E, Turunç T, *et al.* Delayed and overlooked diagnosis of an unusual opportunistic infection in a renal transplant recipient: visceral leishmaniasis. *Türkiye Parazitoloji Dergisi.* 2010; 34(4): 183-5. [Crossref]
24. Erdem A, Taşbakan M, Pullukçu H, *et al.* Leishmaniasis ve lenfoma birlikteliği. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 2013; 37(4): 282-4. [Crossref]
25. Çakar M, Çınar M, Yılmaz S, Sayın S, Özgür G, Pay S. A case of leishmaniasis with a lupus-like presentation. *Semin Arthritis Rheum*. 2015; 45(1): e3-4. [Crossref]
26. Alimoğlu E, Ceken K, Cassano E, Durum Y, Pestereli E. Breast involvement in visseral leishmaniasis. *J Clin Ultrasound*. 2009; 37(9): 531-3. [Crossref]
27. Yolcu A, Dirican A, Göksel Öztürk G, Çetin ÇB, Aydoğdu İ. A rare parasitic infection: visceral leishmaniasis case after gastric cancer treatment. *memo - Magazine of European Medical Oncology*. 2018; 11: 345-7. [Crossref]
28. Yücel S, Özcan D, Seçkin D, Allahverdiyev A, Kayaselçuk F, Haberal M. Visceral leishmaniasis with cutaneous dissemination in a renal transplant recipient. *Eur J Dermatol.* 2013; 23(6): 892-3. [Crossref]
29. Ersoy A, Güllülü M, Usta M, *et al.* A renal transplant recipient with pulmonary tuberculosis and visceral leishmaniasis: review of superimposed infections and therapy approaches. *Clin Nephrol*. 2003; 60(4): 289-94. [Crossref]
30. Öztoprak N, Aydemir H, Pişkin N, *et al.* Zonguldak'ta erişkin viseral leyşmaniyaz olgusu. *Mikrobiyol Bül.* 2010; 44(4): 671-7.
31. Bodur H, Korkmaz M, Akıncı E, Çolpan A, Eren SS, Erbay A. Viseral layşmanyaz: iki olgu bildirisi. *Klimik Derg*. 2003; 16(2): 95-7.
32. Bayan K, Tüzün Y, Güllü N, Yılmaz Ş. Kronik B hepatitli bir hastada komplike karaciğer sirozu ön tanısından kala-azar tanısına. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Dergisi.* 2009; 16(1): 27-9.
33. Ok ÜZ, Balcıoğlu İC, Özkan AT, Özensoy S, Özbel Y. Leishmainasis in Turkey. *Acta Trop*. 2002; 84(1): 43-8. [Crossref]
34. Zheng C, Fu j, Li Z, Lin G, Jiang D, Zhou X. Spatiotemporal variation and hot spot detection of visceral leishmaniasis disease in kashi prefecture, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(12): 2784. [Crossref]
35. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet*. 2018; 392(10151): 951-70. [Crossref]
36. van Griensven J, Diro E. Visceral leishmaniasis: Recent advances in diagnostics and treatment regimens. *Infect Dis Clin North Am*. 2019; 33(1): 79-99. [Crossref]
37. Usluca S. Leishmaniasis şüpheli örneklerin kültür ve PCR sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2019; 76(3): 313-20. [Crossref]
38. Torrús D, Boix V, Massa B, Portilla J, Pérez-Mateo M. Fluconazole plus allopurinol in treatment of visceral leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother*. 1996; 37(5): 1042-3. [Crossref]
39. Sundar S, Singh VP, Agrawal NK, Gibbs DL, Murray HW. Treatment of kala-azar with oral fluconazole. *Lancet*. 1996; 348(9027): 614. [Crossref]
40. van Griensven J, Diro E. Visceral leishmaniasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2012; 26(2): 309-22. [Crossref]